

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **7671**

Ref. Expediente N° NC2017/0001191

Señor(a)
NOVARTIS AG
patents@olartemoure.com

Asunto: **PATENTE DE INVENCION - PCT**

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2015/056032				
Fecha de Presentación Internacional	7 de agosto de 2015				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N° NC2017/0001191	08/Febrero/2017
Reivindicaciones:	Radicado N° NC2017/0001191	08/Febrero/2017
	Radicado N° NC2017/0001191	12/Abril/2017
Secuencias	Radicado N° NC2017/0001191	28/Abril/2017
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/036,382 Fecha: 12 de agosto de 2014.	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7671

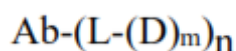
Ref. Expediente N° NC2017/0001191

las cubiertas por la tasa pagada. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones 1 a 44 de acuerdo con el radicado NC2017/0001191 el 12 de abril de 2017.

Título de la solicitud: “CONJUGADOS DE FÁRMACOS CON ANTICUERPOS ANTI-CDH6”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un conjugado fármaco-anticuerpo anti-CDH6 para el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio suministra un conjugado de fórmula:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28, A61K 39/395, A61P 35/00, A61K 31/00.

4. De la solicitud de patente

Título

El título no permite identificar el alcance de la invención comoquiera, que los conjugados fármaco-anticuerpo anti-CDH6 conforman un sinfín de conjugados, por lo que, se sugiere restringir el título a conjugados conformado por DM4 o DM1-sulfo-SPDB-anticuerpo anti-CDH6.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara, porque se refiere a una fórmula para el conjugado del tipo A-B-C-D, pero a la luz de las definiciones dadas en la memoria descriptiva L es sulfo-SPDB y D es DM4 o DM1, por lo anterior, se sugiere restringir la fórmula de la combinación a las definiciones establecidas.

Las reivindicaciones 1, 22 y 43 no son claras, porque no definen adecuadamente a los anticuerpos; estos se deben definir en términos de su estructura a través de las secuencias de las cadenas pesadas y ligeras, o, por las secuencias de los 6 CDR (SEQ ID No ###), se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 1, 3-4, 10, 22-24, 29 y 43 no son claras, ya que la unión específica a un epítipo de CDH6 humano extracelular, el porcentaje de identidad y la relación

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7671

Ref. Expediente N° NC2017/0001191

MAR corresponden a resultados a alcanzar y no definen al conjugado, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese resultado.

La reivindicación 6 no es clara, porque la expresión “al menos” precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional a la misma y no precisa el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir una expresión concreta de acuerdo con los ejemplos sustentados.

Las reivindicaciones 6, 19, 26 y 33-34 no son claras, comoquiera que hacen referencia a la descripción mediante las expresiones “en la tabla 5 o 6” y “en la tabla 18”. Se sugiere eliminar las referencias a la descripción, ya que la reivindicación por sí misma debe definir la materia objeto de reclamación.

Las reivindicaciones 6-7 y 26-27 no son claras, comoquiera que no definen el sitio de modificación, ni el aminoácido incorporado en la secuencia; se sugiere hacer las aclaraciones necesarias, ya que esta falta de claridad permite un sinnúmero de posibilidades que no encuentran sustento en la memoria descriptiva.

Las reivindicaciones 11 y 30 no son claras, porque repiten materia de forma innecesaria, ya que ambas reclaman el tipo de anticuerpo incorporado al conjugado. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 18-21 y 33-36 no son claras, ya que repiten materia de forma innecesaria, comoquiera que ambas reclaman la combinación del conjugado con otro agente activo. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 11-13, 15-16, 18-21, 30 y 33-36 no están sustentadas enteramente, porque no se desarrollan dentro de la memoria descriptiva conjugados cuyas definiciones de anticuerpos, enlazadores, fármacos y combinaciones corresponda a:

-Anticuerpos: quiméricos, humanizados, humanizados modificados, fracción y cadenas sencillas de estos.

-Enlazadores: Escindibles, no-escindibles, procargados y basados en ácido dicarboxílico.

-Fármaco: un inhibidor de la V-ATPasa, un agente pro-apoptótico, un inhibidor 5 de Bcl2, un inhibidor de Bcl-XL, un inhibidor de BCL2/ BCL-XL, un inhibidor de IAP o un inhibidor de MEK, un inhibidor MCL1, un inhibidor de la HSP90, un inhibidor de IAP,

Página 3 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7671

Ref. Expediente N° NC2017/0001191

un inhibidor de mTOR, un estabilizador de microtúbulos, un desestabilizador de microtúbulos, una auristatina, una dolastatina, una MetAP (aminopeptidasa metionina), un inhibidor de la exportación nuclear de proteínas CRM1, un inhibidor de DPPIV, inhibidores del proteasoma, inhibidores de las reacciones de transferencia de fosforilo en la mitocondria, un inhibidor de la síntesis de proteínas, un inhibidor de cinasa, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de CDK9, un inhibidor de la quinesina, un inhibidor de HDAC, un agente que daña el ADN, un agente alquilante de ADN, un intercalador de ADN, un enlazador del zurco menor de ADN y un inhibidor de la DHFR.

-Combinaciones: Conjugado con otros agentes activos o molécula moderadora inmune. En los concerniente a las combinaciones no es suficiente la mera yuxtaposición del conjugado con un segundo agente, es necesario probar su efecto sinérgico.

La reivindicación 40 no es clara, comoquiera que los vectores se deben definir a través de su secuencia de polinucleótidos mediante la estructura (SEQ ID No ####); se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 41 no es clara, porque en el preámbulo incluye la expresión “Célula huésped”, la cual hace referencia a un ser vivo; por lo anterior, se sugiere incluir la línea celular probada dentro de la memoria descriptiva, para no incurrir en el literal (b) del artículo 15 de la D. 486 de 2000.

La reivindicación 42 no es clara, ya que de acuerdo con los pasos definidos allí no es posible garantizar que anticuerpo obtenido corresponda al anticuerpo de SEQ ID NO 4 y SEQ ID NO 534, se sugiere definir las etapas que permiten obtener el anticuerpo reclamado.

Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera clara ni suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, comoquiera que no se desarrollan dentro de la memoria descriptiva conjugados cuyas definiciones de anticuerpos, enlazadores, fármacos y combinaciones corresponda a:

-Anticuerpos: quiméricos, humanizados, humanizados modificados, fracción y cadenas sencillas de estos.

-Enlazadores: Escindibles, no-escindibles, procargados y basados en ácido dicarboxílico.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7671

Ref. Expediente N° NC2017/0001191

-Fármaco: un inhibidor de la V-ATPasa, un agente pro-apoptótico, un inhibidor 5 de Bcl2, un inhibidor de Bcl-XL, un inhibidor de BCL2/ BCL-XL, un inhibidor de IAP o un inhibidor de MEK, un inhibidor MCL1, un inhibidor de la HSP90, un inhibidor de IAP, un inhibidor de mTOR, un estabilizador de microtúbulos, un desestabilizador de microtúbulos, una auristatina, una dolastatina, una MetAP (aminopeptidasa metionina), un inhibidor de la exportación nuclear de proteínas CRM1, un inhibidor de DPPIV, inhibidores del proteasoma, inhibidores de las reacciones de transferencia de fosforilo en la mitocondria, un inhibidor de la síntesis de proteínas, un inhibidor de cinasa, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de CDK9, un inhibidor de la quinesina, un inhibidor de HDAC, un agente que daña el ADN, un agente alquilante de ADN, un intercalador de ADN, un enlazador del zurco menor de ADN y un inhibidor de la DHFR.

-Combinaciones: Conjugado con otros agentes activos o molécula moderadora inmune. En los concerniente a las combinaciones no es suficiente la mera yuxtaposición del conjugado con un segundo agente, es necesario probar su efecto sinérgico.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, agosto 12 de 2014. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CA2869704	"Drug conjugate comprising anti-CDH3 (Pcadherin) antibody"	10/Octubre/2013
D2	WO2005001092	"Compositions and method for diagnosing and treating cancers"	06/Enero/2005
D3	J Med Chem; 54, 36006-3623	"Syntesis and evaluation of hydrophilic linker for antibody-maytansinoid conjugates"	25/Abril/2011

El documento D1¹ divulga divulga conjugados que comprenden un anticuerpo anti-CDH3, un linker y un agente quimioterapéutico, para el tratamiento del cáncer; en donde la proteína CDH3 pertenece a la superfamilia cadherin. Divulga, que los anticuerpos pueden ser monoclonales, quiméricos, humanizados o humanos. En

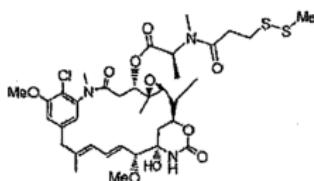
¹[www.google/patents/ CA2869704](http://www.google/patents/CA2869704)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7671

Ref. Expediente N° NC2017/0001191

cuanto a los agentes quimioterapéuticos enseña que estos son derivados de los maytansinoides como el DM1, DM3 y DM4. Además, ejemplifica que el enlazador N-succinimidil-(4-(2-piridotio)butanoato (Resumen, Pág. 3, Párr. [0003], Pág. 6, Párr. [0015], Pág. 8, Párrs. [0019-0022], Págs. 35-36, Ejs. 14-15 y Fig. 6).



El documento D2² divulga una composición farmacéutica que comprende un conjugado conformado entre un anticuerpo anti-CDH6 con un agente tóxico, útil para el tratamiento del cáncer (Resumen y Pág. 66, Rvs. 1, 4 y 7).

El documento D3³ divulga un conjugado tipo ADC que comprende un anticuerpo-SPDB-DM4 (Ver todo el documento).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Un conjugado de fármaco de anticuerpo de la fórmula $Ab-(L-(D)m)_n$ una sal farmacéuticamente aceptable, en donde: (...)*” (Radicado N° NC2017/0001191 del 28 de abril de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un conjugado de fármaco de anticuerpo de la fórmula:	Inmunocomplejo conformado por un anticuerpo anti-CDH3 un enlazador y un agente quimioterapéutico de fórmula: (Pág. 9, Párr. [0025])	Composición farmacéutica que comprende un conjugado conformado por un anticuerpo anti-CDH6 y un agente tóxico (Pág. 66, Rvs. 1, 4 y 7)
$Ab-(L-(D)m)_n$ n=1-10 m=1-8	 Fig. 6	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7671

Ref. Expediente N° NC2017/0001191

Ab: Anticuerpo anti-CDH6 humano		
L: Enlazador		
D= Fracción farmacológica		

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga conjugados que comprenden un anticuerpo anti-CDH3, un linker y un agente quimioterapéutico, para el tratamiento del cáncer; en donde la proteína CDH3 pertenece a la superfamilia cadherin. Divulga, que los anticuerpos pueden ser monoclonales, quiméricos, humanizados o humanos. En cuanto a los agentes quimioterapéuticos enseña que estos son derivados de los maytansinoides como el DM1, DM3 y DM4. Además, ejemplifica que el enlazador N-succinimidil-(4-(2-piridotio)butanoato (Resumen, Pág. 3, Párr. [0003], Pág. 6, Párr. [0015], Pág. 8, Párrs. [0019-0022], Págs. 35-36, Ejs. 14-15 y Fig. 6).

La diferencia entre el conjugado, definido en la reivindicación 1 y el conjugado revelado en el documento D1, consiste en que el conjugado reclamado incluye un anticuerpo anti-CDH6, mientras que el conjugado divulgado en el documento D1 incluye un anticuerpo anti-CDH6.

El efecto de incluir un anticuerpo anti-CDH6 dentro del conjugado, consiste en que se mejora la unión celular CE50 de IgGs (Fig. 1) y se reduce el tamaño del tumor ovárico (Figs. 13-15).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar un conjugado con mejorada actividad anticancerígena.

Sin embargo, el documento D2 revela conjugados que comprenden un anticuerpo anti-CDH6 y un agente tóxico, para el tratamiento del cáncer (Resumen y Pág. Pág. 66, Rvs. 1, 4 y 7).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría la sugerencia de modificar el complejo revelado en el documento D1 cambiando el anticuerpo anti-CDH3 por un anticuerpo anti-CDH6 de acuerdo con los divulgado en

²www.google/patents/WO2005001092

³<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21517041>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7671

Ref. Expediente N° NC2017/0001191

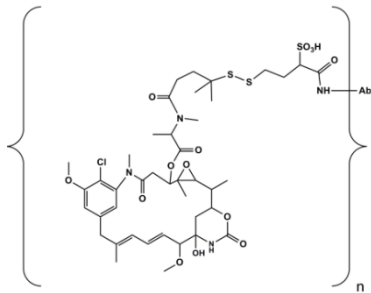
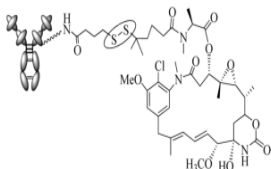
el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Por lo anterior, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-21 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 22 consiste en “Un conjugado de fórmula (...)” (Radicado N° NC2017/0001191 del 28 de abril de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Un conjugado de fármaco de anticuerpo de la fórmula:  n=1	Conjugado conformado por  (Pág. 3607, Esquema 1)	Composición farmacéutica que comprende un conjugado conformado por un anticuerpo anti-CDH6 y un agente tóxico (Pág. 66, Rvs. 1, 4 y 7)

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque un conjugado tipo ADC que comprende un anticuerpo-SPDB-DM4 (Pág. 3601, Esquema 1).

La diferencia entre el conjugado, definido en la reivindicación 1 y el conjugado revelado en el documento D3, consiste en que el conjugado reclamado incluye un anticuerpo anti-CDH6, mientras que el conjugado ejemplificado en el documento D1 presenta un anticuerpo de forma general.

El efecto de incluir un anticuerpo anti-CDH6 dentro del conjugado, consiste en que se mejora la unión celular CE50 de IgGs (Fig. 1) y se reduce el tamaño del tumor ovárico (Figs. 13-15).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7671

Ref. Expediente N° NC2017/0001191

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar un conjugado con mejorada actividad anticancerígena.

Sin embargo, el documento D2 revela conjugados que comprenden un anticuerpo anti-CDH6 y un agente tóxico, para el tratamiento del cáncer (Resumen y Pág. Pág. 66, Rvs. 1, 4 y 7).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría la sugerencia de incluir en el complejo revelado en el documento D3 un anticuerpo anti-CDH6 de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 22 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Por lo anterior, la reivindicación 22 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D3 y D2, carece de Nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 23-41 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 42 consiste en “*Un proceso para producir un anticuerpo o fragamento de unión a antígeno que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 41 y la recuperación del anticuerpo desde cultivo*” (Radicado N° NC2017/0001191 del 28 de abril de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para producir un anticuerpo (anti-CDH6) o fragmento de unión a antígeno que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 41 y la recuperación del anticuerpo desde cultivo	Proceso para obtener un anticuerpo que consiste en exponer la célula al antígeno y colectar el anticuerpo anti-CDH3 (Pág. 12, Párr. [0031])	Proceso de obtención de anticuerpos anti-CDH6 que consiste en cultivar la célula y aislar el anticuerpo (Págs. 39-41, [Párrs. 0188-0199 y Pág. 66, Rvs. 1, 4 y 7])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 42, porque divulga un método de obtención de anticuerpos anti-CDH3 (Pág. 12, Párr. [0031]).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7671

Ref. Expediente N° NC2017/0001191

La diferencia entre el proceso, definido en la reivindicación 42 y el proceso divulgado en el documento D1 consiste en que mediante el proceso reclamado se obtiene un anticuerpo anti-CDH6, mientras que mediante el proceso revelado en el documento D1 se obtiene un anticuerpo anti-CDH3.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la obtención de un anticuerpo específico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar un proceso alternativo de obtención de anticuerpos”.

Sin embargo, el documento D2 revela un proceso de obtención de un anticuerpo anti-CDH6 que consiste en las etapas de cultivar la célula y extraer el anticuerpo (Págs. 39-41, [Párrs. 0188-0199] y Pág. Pág. 66, Rvs. 1, 4 y 7).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría la sugerencia de obtener un anticuerpo anti-CDH6 mediante el proceso revelado en el documento D1 a partir de las enseñanzas del documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 42 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Por lo anterior, la reivindicación 42 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CA2869704	1-22 y 42	Nivel inventivo
D2	WO2005001092	1-42	Nivel inventivo
D3	J Med Chem; 54, 36006-3623	22-41	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7671

Ref. Expediente N° NC2017/0001191

reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Elaborado: GERMAN ANTONIO CLAVIJO COHEN.

Revisado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA

Aprobado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA .